Strukturchemische Untersuchungen zur Kenntnis der Carbonsäuren des Thiazols

---

Verkürzte Fassung der

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel

von

Charles Joseph Morel
aus Basel

Basel
Buchdruckerei E. Birkhäuser & Cie. A. G.
1945

Strukturchemische Untersuchungen zur Kenntnis der Carbonsäuren des Thiazols

---

Verkürzte Fassung der

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel

von

Charles Joseph Morel
aus Basel

Basel
Buchdruckerei E. Birkhäuser & Cie. A. G.
1945

Genehmigt von der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät auf Antrag der Herren Professoren *H. Erlenmeyer* und *P. Ruggli.*

Basel, den 14. Dezember 1943.

Prof. Dr. *H. Erlenmeyer*,
Dekan.

Herrn *Charles Joseph Morel* wurde von der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel am 14. Dezember 1943 erlaubt, diese verkürzte Fassung seiner am 14. Dezember 1943 genehmigten Inauguraldissertation drucken zu lassen. Die vollinhaltliche Arbeit mit dem Titel:

Strukturchemische Untersuchungen zur Kenntnis der Carbonsäuren des Thiazols

kann eingesehen oder entliehen werden:

1. im Chemischen Institut der Universität Basel;
2. in der Universitätsbibliothek Basel;
3. in der Schweizerischen Landesbibliothek in Bern.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Separatabdruck aus Helvetica Chimica Acta, Volumen XXV, Fasciculus Quintus, 1942 und Volumen XXVIII, Fasciculus Secundus, 1945.

112. Strukturchemische Untersuchungen VIII. Zur Kenntnis der Thiazol-4,5-dicarbonsäure und der Thiazol-4-carbonsäure.

Die Thiazol-5-carbonsäure vom Smp. 218° wurde von *H. Erlenmeyer* und *H. v. Meyenburg*[1]) durch Kondensation von Chlor-formylessigester mit Thioformamid erhalten. Neben dieser direkten Synthese wurde noch in Anlehnung an die Beobachtung von *Roubleff*[2]) — der aus 2-Methyl-thiazol-4,5-dicarbonsäure durch Decarboxylierung eine 2-Methyl-thiazolcarbonsäure erhalten hatte, die er als 2-Methyl-thiazol-5-carbonsäure beschrieb — eine Darstellung versucht, die ausgehend von der Thiazol-4,5-dicarbonsäure durch Decarboxylierung zu einer Thiazol-mono-carbonsäure vom Smp. 196° korr. führte. Diese Säure wurde in der Annahme, dass ähnlich wie bei den entsprechenden Pyridin-dicarbonsäuren die Decarboxylierung die zum Stickstoff in o-Stellung sich befindende Carboxylgruppe betroffen hat, als eine zweite Modifikation der Thiazol-5-carbonsäure aufgefasst. Solche durch abweichenden Schmelzpunkt charakterisierte Modifikationen sind ja gerade bei anderen Thiazolderivaten, z. B. dem Aneurin und dem Cibazol, beschrieben worden[3]).

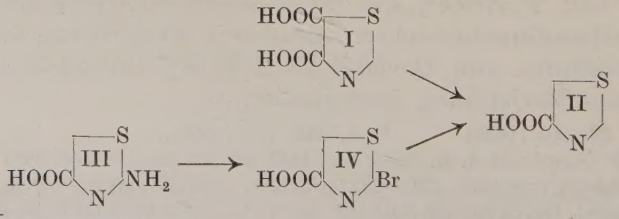
Die vorliegende Mitteilung berichtet über Versuche, die zu einer genauen Charakterisierung dieser Säure vom Smp. 196° unternommen wurden. Es zeigte sich hierbei, dass die erwähnte Auffassung dieser durch Kohlendioxydabspaltung aus der Thiazol-4,5-dicarbonsäure entstandenen Säure als Modifikation der Thiazol-5-carbonsäure nicht richtig ist. Von vorneherein war ja eine zweite Erklärung nicht auszuschliessen, nämlich, dass die Thiazol-4,5-dicarbonsäure (I), entgegen den bisher vorliegenden Beobachtungen, bei anderen Säuren heterocyclischer Ringe nicht das 4-ständige Carboxyl, sondern die COOH-Gruppe in 5-Stellung, d. h. in m-Stellung, zum Ringstickstoff verliert. In diesem Falle wäre die Säure vom Smp. 196° die noch unbekannte Thiazol-4-carbonsäure (II). Über eine in dieser Richtung weisende Beobachtung berichten *A. Schöberl* und *M. Stock*[4]), die durch direkte Synthese die 2-Methyl-thiazol-5-carbonsäure herstellten, die aber in ihren Eigenschaften nicht mit der erwähnten von *Roubleff* als 2-Methyl-thiazol-5-carbonsäure beschriebenen Verbindung übereinstimmte.

[1]) Helv. **20**, 204 (1937). [2]) A. **260**, 253 (1890).

[3]) Siehe *F. Bergel* und *A. R. Todd*, Soc. **1938**, 26. Bei der Synthese wird ein Aneurinchlorid-hydrochlorid vom Smp. 236—237° erhalten, während das natürliche Produkt bei 246—247° schmilzt. Durch Impfen lässt sich das synthetische Produkt in die höher schmelzende Modifikation überführen. [4]) B. **73**, 1240 (1940).

Zur Entscheidung war es notwendig, die Thiazol-4-carbonsäure auf einem anderen eindeutigen Weg herzustellen. Einen Versuch hierzu hat bereits *M. Steude*[1]) unternommen, der fand, dass es gelingt, Brom-brenztraubensäure-ester mit Thioharnstoff zum 2-Amino-thiazol-4-carbonsäure-ester zu kondensieren. Alle seine Versuche jedoch, die 2-ständige NH_2-Gruppe in dieser Verbindung zu entfernen, blieben ohne Erfolg. Auf der andern Seite zeigte sich bei eigenen Versuchen, den Brombrenztraubensäure-ester direkt mit Thioformamid zu kondensieren, dass man mit dieser Verbindung als schwefelhaltiger Reaktionskomponente unter den üblichen Bedingungen kein Kondensationsprodukt erhält. Auch der im Zusammenhang mit der vorliegenden Fragestellung interessante Vergleich der erwähnten aus Brombrenztraubensäure-ester zu erhaltenden 2-Amino-thiazol-4-carbonsäure und der zugänglichen 2-Amino-thiazol-5-carbonsäure mit der durch Decarboxylierung der 2-Amino-thiazol-4,5-dicarbonsäure zu erhaltenden 2-Amino-thiazol-mono-carbonsäure ist nicht durchführbar, da — wie die Versuche von *Roubleff* ergaben — die 2-Amino-thiazol-4,5-dicarbonsäure bei solchen Decarboxylierungsversuchen eine vollständige Zersetzung erleidet.

Unter diesen Umständen erschien es am ratsamsten, erneut — ausgehend von der 2-Amino-thiazol-4-carbonsäure III, deren Konstitution gesichert ist — eine Darstellung der Thiazol-4-carbonsäure zu versuchen. Eine Möglichkeit hierfür war mit der von *H. Erlenmeyer* und *H. Ueberwasser*[2]) ausgearbeiteten Methode zur Diazotierung schwer diazotierbarer NH_2-Gruppen gegeben. Dieses Diazotierungsverfahren hat sich bei der Überführung des 2-Amino-4-methoxy-benzthiazols in 2-Brom-4-methoxy-benzthiazol sehr bewährt. Wir fanden nun, dass sich bei Anwendung dieser Arbeitsweise, ausgehend von dem 2-Amino-thiazol-4-carbonsäure-ester, der 2-Brom-thiazol-4-carbonsäure-ester IV vom Smp. 69—70° erhalten lässt. Durch Verseifung und anschliessende katalytische Reduktion liess sich dieser Ester glatt in die Thiazol-4-carbonsäure überführen, die durch Sublimation gereinigt, aus Wasser und anschliessend aus Amylalkohol umkrystallisiert in farblosen Krystallen vom Smp. 196° bis 197° korr. erhalten wurde. Es erwies sich die so erhaltene Säure als identisch mit der durch Decarboxylierung der Thiazol-4,5-dicarbonsäure zu erhaltenden Thiazol-mono-carbonsäure.



[1]) A. **251**, 22 (1891).

[2]) Helv. **25**, 515 (1942), siehe *H. Ueberwasser*, Diss. Basel 1940.

Diese Versuche belegen also die für die Struktur des Thiazols wichtige Tatsache, dass in einer Thiazol-4,5-dicarbonsäure nicht die dem Stickstoff benachbarte COOH-Gruppe, sondern die dem Schwefel benachbarte Carboxylgruppe lockerer gebunden ist. Wir werden noch in einer späteren Mitteilung auf die theoretische Bedeutung dieser Beobachtung für die Struktur des Thiazols eingehen.

Experimenteller Teil.

Thiazol-4,5-dicarbonsäure.

Der Thiazol-4,5-dicarbonsäure-diäthylester wurde in Anlehnung an die Angaben von *H. Erlenmeyer* und *H. v. Meyenburg* durch Kondensation von Chlor-oxalessigsäure-diäthylester mit Thioformamid erhalten. Um eine reine salzfreie Säure zu erhalten, ist es vorteilhaft, die Verseifung des Esters mit alkoholischem Kaliumhydroxyd vorzunehmen. Das Kaliumsalz lässt sich alsdann durch Zusatz von Salzsäure glatt zerlegen, wobei sich reine Thiazol-4,5-dicarbonsäure (Smp. 176° korr.) abscheidet.

Decarboxylierung der Thiazol-4,5-dicarbonsäure.

Die krystallisierte Säure wird während 15 Minuten durch Eintauchen des Zersetzungsgefässes in ein Ölbad auf 180° erwärmt. Nach dem Erkalten wird die entstandene Mono-carbonsäure in wenig heissem Wasser gelöst. Beim Abkühlen scheiden sich Krystalle ab, die nochmals aus Wasser unter Zusatz von Tierkohle umkrystallisiert wurden. Die in kleinen farblosen Krystallen erhaltene Thiazol-mono-carbonsäure zeigt einen Schmelzpunkt von 196° korr.

Mono-brombrenztraubensäure-äthylester.

Die Darstellung dieses Esters wurde mit einigen Abänderungen nach den Angaben von *Steude* vorgenommen. In einem 500 cm^3-Kolben mit Kühler und Tropftrichter werden 23,2 g Brenztraubensäure-äthylester in 230 cm^3 Schwefelkohlenstoff gelöst. Der Tropftrichter enthält 32 g Brom in wenig Schwefelkohlenstoff gelöst. Zu Beginn wurde ca. ein Drittel dieser Lösung zum Kolbeninhalt gegeben. Man erhitzt, und nachdem Entfärbung eingetreten ist, wird das zweite Drittel und nach erfolgtem Verbrauch das letzte Drittel der Bromlösung in den Kolben gegeben. Nach Beendigung der Bromierung, die 2—3 Stunden dauert, wurde zur Entfernung des im Schwefelkohlenstoff gelösten Bromwasserstoffs Bariumcarbonat zugesetzt und geschüttelt. Die Lösung wurde von den Bariumsalzen befreit und der Schwefelkohlenstoff durch Destillation entfernt. Bei der angegebenen Arbeitsweise erhielten wir 60—70 % Ausbeute an Brombrenztraubensäure-ester.

2-Amino-thiazol-4-carbonsäure-äthylester.

Die besten Ausbeuten wurden nach folgender Arbeitsweise erhalten. In abs. Alkohol wird Thioharnstoff im Überschuss in der Wärme gelöst und die Lösung rasch abgekühlt, wobei sich der Thioharnstoff in feinsten Krystallen ausscheidet. Sofort wird nun der Brombrenztraubensäure-äthylester in kleinen Portionen eingetragen, wobei augenblicklich unter starker Erwärmung eine Kondensation erfolgt. Die Lösung wird anschliessend noch 1 Stunde auf dem Wasserbad erwärmt und nach dem Erkalten vom auskrystallisierten überschüssigen Thioharnstoff getrennt. Auf Zusatz von 25-proz. Ammoniaklösung fällt 2-Amino-thiazol-4-carbonsäure-äthylester aus (Ausbeute 66%). Umkrystallisiert aus Alkohol Smp. 172°.

2-Brom-thiazol-4-carbonsäure-äthylester.

In einem 250 cm³ Dreihalskolben werden 10 g 2-Amino-thiazol-4-carbonsäure-äthylester unter Erwärmen in 60 cm³ Phosphorsäure (d = 1,7) gelöst. Abkühlung der Lösung auf —10° und Zusatz von 17,5 cm³ Salpetersäure (d = 1,4). Die Temperatur wurde hierauf wieder auf —5° erhöht und nun mit 5,7 g Natriumnitrit, in 9 cm³ Wasser gelöst, unter Rühren diazotiert. Die Temperatur wird zwischen 0° und —5° gehalten. Die Nitritlösung wurde durch ein an der Spitze ausgezogenes Glasrohr, das bis zur halben Höhe in die Lösung eintauchte, eingespritzt. Nach 35 Minuten war die Diazotierung beendet. Inzwischen wurden 6 g Kupfer in einem 1-Liter-Kolben frisch hergestellt und nach Zugabe von 150 cm³ Bromwasserstoffsäure (48-proz.) bei —5° unter gutem Rühren mit der Diazoniumsalzlösung versetzt. Die Reaktion vollzieht sich unter starker Stickstoffentwicklung. Die Lösung wird noch während 10 Minuten gut gerührt und anschliessend mit Natriumcarbonat neutralisiert. Der 2-Brom-thiazol-4-carbonsäure-äthylester scheidet sich, vermengt mit Salzen, aus der Lösung aus. Durch Extraktion mit Äther lässt sich der Ester isolieren und wird nach Entfernen des Äthers als dunkler Rückstand erhalten. Aus Petroläther umkrystallisiert bildet er farblose Krystalle vom Smp. 69—70°; $Sdp._{13\,mm}$ 152—154°. Ausbeute 70%.

4,733; 3,442 mg Subst. gaben 5,36; 3,87 mg CO_2 und 1,18; 0,88 mg H_2O

$C_6H_6O_2NSBr$ Ber. C 30,76 H 2,56%

Gef. „ 30,68; 30,65 „ 2,77; 2,86%

Thiazol-4-carbonsäure.

Man versetzt 5 g 2-Brom-thiazol-4-carbonsäure-äthylester in 18 cm³ Methanol mit 2,5 g Kaliumhydroxyd, gelöst in verdünntem Methanol (7 cm³ Methanol und 2 cm³ Wasser). Unter sofortiger Verseifung scheidet sich das Kaliumsalz aus. Es wurde Wasser (30 cm³) hinzugefügt, bis das ausgeschiedene Salz wieder in Lösung gegangen

war und nun die Hydrierung mit *Raney*-Nickel als Katalysator durchgeführt, wobei die berechnete Menge von 470 cm^3 Wasserstoff aufgenommen wird. Nach der Abtrennung vom Katalysator befreit man die Lösung vom Methylalkohol, säuert mit konz. Salzsäure vorsichtig an und bringt das Volumen der Lösung durch Eindampfen auf ca. 25 cm^3. Aus dieser Lösung scheidet sich beim Abkühlen Thiazol-4-carbonsäure in farblosen Krystallen ab, die nach dem Umkrystallisieren aus Wasser und aus Amylalkohol bei 196—197° korr. schmelzen.

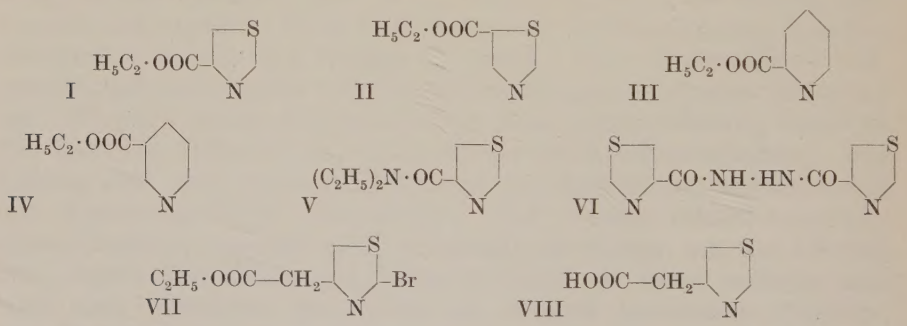
3,381; 3,199 mg Subst. gaben 0,323; 0,304 cm^3 N_2 (23°, 739 mm; 23°, 739 mm)
$C_4H_3O_2NS$ Ber. N 10,85 Gef. N 10,71; 10,65%

45. Zur Kenntnis der Thiazol-4-carbonsäure und der Thiazol-4-essigsäure.

In einer vorangegangenen Mitteilung[1]) wurde die Synthese der Thiazol-4-carbonsäure beschrieben und gezeigt, dass diese Säure identisch ist mit der durch eine Decarboxylierungsreaktion aus der Thiazol-4,5-dicarbonsäure zu erhaltenden Monocarbonsäure[2]). Auf Grund dieser Entstehungsweise aus der Dicarbonsäure kann eine Beziehung der Thiazol-4-carbonsäure mit der in der entsprechenden Reaktion aus der Pyridin-2,3-dicarbonsäure zu gewinnenden Pyridin-3-carbonsäure abgeleitet werden.

Von den Eigenschaften der Thiazol-4-carbonsäure sei noch erwähnt, dass sie ein schwerlösliches, dunkelblaues Kupfer(II)-salz gibt, dass hingegen die von *M. Skraup*[3]) angegebene für alle α-Pyridincarbonsäuren charakteristische Farbreaktion mit Fe(II)-salzen fehlt.

Im folgenden werden noch einige Derivate der Thiazol-4-carbonsäure beschrieben.



Thiazol-4-carbonsäure-äthylester I.

6 g 2-Brom-thiazol-4-carbonsäure-äthylester werden in 30 cm³ Alkohol gelöst und 2 g Diäthylamin zugegeben, um den sich bildenden Bromwasserstoff zu binden. Die Entbromung wird mit *Raney*-Nickel als Katalysator durchgeführt. Nach Beendigung der Reaktion wird die Lösung vom Katalysator befreit und Alkohol und überschüssiges Diäthylamin abdestilliert. Der Ester wird mit 30 cm³ Äther aufgenommen und durch Filtration vom festen Diäthylamin-hydrobromid befreit. Dasselbe wird noch zweimal mit je 10 cm³ Äther ausgewaschen und von den vereinigten Lösungen auf dem Wasserbad der Äther abdestilliert. Der braungelbe Rückstand, der erst nach längerem Stehen erstarrt, wird der Destillation im Vakuum unterworfen. Bei 130—131° und 12 mm geht

[1]) *H. Erlenmeyer* und *Ch. J. Morel*, Helv. **25**, 1073 (1942).
[2]) *H. Erlenmeyer* und *H. v. Meyenburg*, Helv. **20**, 204 (1937).
[3]) M. **I**, 800 (1880).

der Thiazol-4-carbonsäure-äthylester als farbloses Öl über, das bei 57° erstarrt. Er ist in Wasser, Alkohol und Äther leicht löslich. Ausbeute 80%.

3,299; 3,735 mg Subst. gaben 0,256; 0,296 cm³ N_2 (23°, 747 mm; 20°, 743 mm)

$C_6H_7O_2NS$ Ber. N 8,92 Gef. N 8,80; 9,03%

Stellt man die Siedepunkte der Äthylester der „α- und β"-Säuren aus der Thiazol- und der Pyridin-Reihe zusammen, so zeigt sich, dass hier die beiden Ringsysteme durchaus ähnlich sind.

Thiazol-5-carbonsäure-äthylester II . . .	Sdp.$_{12\ mm}$ 103,5—104,5°
Thiazol-4-carbonsäure-äthylester I	Sdp.$_{12\ mm}$ 130—131°
Nicotinsäure-äthylester IV	Sdp.$_{17\ mm}$ 107—108°
Picolinsäure-äthylester III	Sdp.$_{13\ mm}$ 122—122,5°

Übereinstimmung herrscht auch in bezug auf die Löslichkeit der Äthylester in Wasser. Picolinsäure-äthylester und Thiazol-4-carbonsäure-äthylester lösen sich leicht in Wasser im Gegensatz zum Nicotinsäure-äthylester und Thiazol-5-carbonsäure-äthylester.

Thiazol-4-carbonsäurechlorid.

2,5 g Thiazol-4-carbonsäure werden in ca. einem fünffachen Überschuss der berechneten Menge an Thionylchlorid 2 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Anschliessend wird das überschüssige Thionylchlorid im Vakuum entfernt. Das Thiazol-4-carbonsäurechlorid lässt sich aus Petroläther umkrystallisieren. Smp. 85°, weisse Nadeln. Es zersetzt sich beim Stehen an der Luft.

Thiazol-4-carbonsäure-amid.

2 g Thiazol-4-carbonsäurechlorid werden in 15 cm³ Benzol gelöst und in die Lösung während 10 Minuten Ammoniak eingeleitet. Das sich abscheidende Gemisch von Ammoniumchlorid und Säureamid wird abgetrennt und in Wasser gelöst. Beim Abkühlen scheiden sich Nadeln aus. Durch nochmaliges Umkrystallisieren aus Wasser wird das Thiazol-4-carbonsäure-amid rein erhalten. Smp. 150°. Die Ausbeute beträgt ca. 80%.

2,680; 2,012 mg Subst. gaben 0,502; 0,390 cm³ N_2 (13,5°, 743 mm; 20°, 742 mm)

$C_4H_4ON_2S$ Ber. N 21,87 Gef. N 21,82; 22,05%

Thiazol-4-carbonsäure-diäthylamid V.

Das Thiazol-4-carbonsäurechlorid wird in Benzol gelöst und Diäthylamin zugegeben. Zur Vervollständigung der Reaktion wird 1 Stunde auf dem Wasserbad unter Rückfluss erwärmt und dann vom ausgeschiedenen Diäthylamin-hydrochlorid abfiltriert. Das Benzol wird abdestilliert und das zurückbleibende gelbliche Öl im Vakuum destilliert. Unter einem Druck von 14 mm geht das Thiazol-4-carbonsäure-diäthylamid bei der Temperatur von 155° als farbloses Öl über.

4,569; 3,825 mg Subst. gaben 0,604; 0,508 cm³ N_2 (19°, 738 mm; 19°, 739 mm)

$C_8H_{12}ON_2S$ Ber. N 15,22 Gef. N 15,01; 15,10%

Die biologische Prüfung ergab für das Thiazol-4-carbonsäure-diäthylamid eine analeptische Wirksamkeit von der gleichen Stärke wie sie beim Diäthylamid der Thiazol-5-carbonsäure beobachtet wurde[1]). Das Ergebnis zeigt demnach, dass in der Thiazolreihe sowohl die 5- wie die 4-Säure analeptisch gut wirksame Diäthylamidderivate ergeben, während in der Pyridinreihe die 3-Säure ein bedeutend stärker wirksames Diäthylamid gibt.

Thiazol-4-carbonsäure-hydrazid.

1 g Thiazol-4-carbonsäure-äthylester wird mit der berechneten Menge Hydrazinhydrat auf dem Wasserbad erhitzt. Der Ester schmilzt, und nach kurzer Zeit vermischen

[1]) Für die biologische Prüfung der Verbindung möchten wir auch an dieser Stelle der *Gesellschaft für chemische Industrie* verbindlichst danken.

sich die beiden Phasen. Beim Abkühlen scheidet sich Thiazol-4-carbonsäure-hydrazid aus. Umkrystallisiert aus Alkohol, zeigen die Krystalle den Smp. 144°. Das Hydrazid ist in Wasser ausserordentlich leicht löslich.

1,820; 1,771 mg Subst. gaben 0,472; 0,463 cm³ N_2 (22°, 741 mm; 22° 740 mm)
$C_4H_5ON_3S$ Ber. N 29,37 Gef. N 29,32; 29,46%

symm. Di-4-thiazoloyl-hydrazin VI.

Man versetzt 1 g Thiazol-4-carbonsäurechlorid, gelöst in 20 cm³ Äther, mit 0,7 g Hydrazinhydrat. Unter Wärmeentwicklung tritt sofort die Reaktion ein. Der Krystallbrei wird nach der Filtration in Wasser gelöst. Beim Abkühlen scheidet sich das symm. Di-4-thiazoloyl-hydrazin in feinen gelben Nadeln aus. Durch nochmaliges Umkrystallisieren aus Wasser kann es leicht rein erhalten werden. Smp. 218—219°.

1,379; 1,993 mg Subst. gaben 0,263; 0,374 cm³ N_2 (12,5°, 742 mm; 13°, 743 mm)
$C_8H_6O_2N_4S_2$ Ber. N 22,04 Gef. N 22,3; 21,92%

Abschliessend beschreiben wir noch die Darstellung der Thiazol-4-essigsäure, die, entsprechend wie die Thiazol-4-carbonsäure, ausgehend von der bereits von *M. Steude*[1]) beschriebenen 2-Amino-thiazol-4-essigsäure erhalten wurde.

2-Brom-thiazol-4-essigsäure-äthylester VII.

10,8 g 2-Amino-thiazol-4-essigsäure-äthylester, erhalten durch Kondensation von Thioharnstoff und γ-Brom-acet-essigester nach den Angaben von *M. Steude*, werden in 60 cm³ Phosphorsäure (d = 1,7) gelöst, auf —10° abgekühlt, mit 17,5 cm³ Salpetersäure (d = 1,4) versetzt und mit 5,7 g Natriumnitrit, gelöst in 9 cm³ Wasser, nach der gleichen Methode, wie sie beim 2-Bromthiazol-4-carbonsäure-äthylester beschrieben wurde, diazotiert[2]). In einem 1-Liter-Becherglas wird nun zu 6 g frisch bereitetem Kupfer 150 cm³ Bromwasserstoffsäure (48-proz.) zugegeben, auf —5° gekühlt und unter gutem Rühren mit der Diazoniumsalzlösung versetzt. Nachdem die Stickstoffentwicklung vollständig aufgehört hat, wird mit Natriumcarbonat neutralisiert. Da der 2-Brom-thiazol-4-essigsäure-äthylester flüssig ist, hat es sich am vorteilhaftesten erwiesen, das Gemisch der Salze dreimal mit Äther auszuschütteln. Die vereinigten Ätherlösungen werden mit Calciumchlorid getrocknet, der Äther abdestilliert und der Ester der Destillation im Vakuum unterworfen. Bei der Temperatur von 145—147° und einem Druck von 11 mm geht er als farbloses Öl über. Die Ausbeute beträgt 60%.

6,666; 5,923 mg Subst. gaben 0,339; 0,330 cm³ N_2 (21°, 748 mm; 21°, 748 mm)
$C_7H_8O_2NSBr$ Ber. N 5,60 Gef. N 5,82; 5,79%

2-Brom-thiazol-4-essigsäure.

2 g 2-Brom-thiazol-4-essigsäure-äthylester werden mit 5 cm³ Alkohol versetzt und zur Verseifung 0,25 g Kaliumhydroxyd, gelöst in 5 cm³ Alkohol, zugegeben. Nach kurzer Zeit fällt das Kaliumsalz aus und wird abfiltriert. Dasselbe wird in 10 cm³ Wasser gelöst und die Lösung mit konz. Salzsäure vorsichtig bis zur kongosauren Reaktion angesäuert. Nach einigem Stehen fällt die 2-Brom-thiazol-4-essigsäure in schönen weissen Krystallen aus. Aus Alkohol umkrystallisiert, besitzt sie einen Smp. von 133°.

3,128; 3,034 mg Subst. gaben 0,180; 0,174 cm³ N_2 (21°, 742 mm; 21°, 736 mm)
$C_5H_4O_2NSBr$ Ber. N 6,32 Gef. N 6,52; 6,45%

Thiazol-4-essigsäure-äthylester.

3,5 g 2-Brom-thiazol-4-essigsäure-äthylester werden in 20 cm³ Alkohol gelöst und mit 2 g Diäthylamin versetzt. Mit *Raney*-Nickel als Katalysator wird entbromt, wobei

[1]) A. **261**, 22 (1891).

[2]) Einzelheiten über die Diazotierungsmethode siehe Diss. *H. Ueberwasser*, Basel 1940 und Helv. **25**, 515 (1942).

die berechnete Menge von 310 cm^3 Wasserstoff aufgenommen wird. Die Lösung wird durch Filtration vom Katalysator befreit und Alkohol und überschüssiges Diäthylamin abdestilliert. Der Ester wird mit 20 cm^3 Äther aufgenommen und vom ausgeschiedenen Diäthylaminhydrobromid abfiltriert. Dasselbe wird noch zweimal mit je 10 cm^3 Äther gut ausgewaschen. Der Äther wird auf dem Wasserbad abdestilliert und das gelbliche Öl der Destillation im Vakuum unterworfen. Bei der Temperatur von 122—123° und dem Druck von 11 mm geht der Thiazol-4-essigsäure-äthylester als farbloses Öl über.

5,420; 5,657 mg Subst. gaben 0,382; 0,404 cm^3 N_2 (21°, 743 mm; 18°, 740 mm)
$C_7H_9O_2NS$ Ber. N 8,19 Gef. N 8,00; 8,15%

Thiazol-4-essigsäure VIII.

2 g Thiazol-4-essigsäure-äthylester werden zur Verseifung mit 0,7 g Kaliumhydroxyd, gelöst in 10 cm^3 Alkohol, versetzt. Nach einigem Stehen scheidet sich das Kaliumsalz aus. Dasselbe löst man in 10 cm^3 Wasser und versetzt vorsichtig mit konz. Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion. Nach kurzer Zeit krystallisiert die Thiazol-4-essigsäure in schönen farblosen Krystallen aus. Aus Alkohol umkrystallisiert, zeigt sie einen Smp. von 139°.

3,611; 3,075 mg Subst. gaben 0,322; 0,273 cm^3 N_2 (24°, 743 mm; 23°, 741 mm)
$C_5H_5O_2NS$ Ber. N 9,79 Gef. N 10,01; 9,98%

Thiazol-4-essigsäure wird sowohl beim Erhitzen über den Schmelzpunkt als auch in wässriger saurer Lösung über 70° decarboxyliert.

Curriculum vitae.

Ich, Charles Joseph Morel, wurde am 23. Mai 1916 in Basel geboren als Sohn des August Morel, Kaufmann von Basel und Wil (St. Gallen), und seiner Gattin Elisabeth, geb. Vischer von Basel.

Ich besuchte die Primarschule und die erste und zweite Klasse des humanistischen Gymnasiums in Basel. Dann trat ich in die Untere Realschule über, in der ich die dritte und vierte Schulklasse besuchte. Die letzten vier Schuljahre absolvierte ich im mathematisch-naturwissenschaftlichen Gymnasium, in dem ich im April 1936 die Maturitätsprüfung ablegte. Im Mai desselben Jahres immatrikulierte ich mich an der Universität Basel, um Chemie zu studieren.

Ich arbeitete zuerst in der anorganischen Abteilung der Chemischen Anstalt unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Fr. Fichter. Vor ihm legte ich im Juli 1939 das Vorexamen in anorganischer und analytischer Chemie ab.

Vom Wintersemester 1939/40 an war ich unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. P. Ruggli mit organischen Arbeiten beschäftigt und bestand im Januar das Vorexamen in organischer Chemie.

An der Ausführung der vorliegenden Arbeit, die auf Veranlassung und unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. H. Erlenmeyer entstand, arbeitete ich vom März 1942 bis Oktober 1943.

Im Verlaufe meiner Studien besuchte ich die Vorlesungen und Praktika folgender Herren Professoren und Dozenten:

A. L. Bernoulli, R. Doerr, H. Erlenmeyer, Fr. Fichter, W. Kuhn, A. Hagenbach, E. Miescher, P. Ruggli, H. Rupe, H. Ritschl, E. Salin, M. Wehrli.

Allen diesen Herren möchte ich für ihre Bemühungen bestens danken.

Meinen besonderen Dank möchte ich meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. H. Erlenmeyer, für seine unermüdlichen Ratschläge und Anregungen aussprechen, sowie auch Herrn Prof. Dr. P. Ruggli für das mir stets erwiesene Wohlwollen.